

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/19089>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.



Katholieke *Universiteit* Nijmegen

---

# HET DIAFRAGMA: EEN VITALE POMP (?)

Dr. P.N.R. Dekhuijzen

ISBN 90-76906-31-9



9 789076 906317

HET DIAFRAGMA: EEN VITALE POMP (?)

# HET DIAFRAGMA: EEN VITALE POMP (?)

## Rede

UITGESPROKEN BIJ DE AANVAARDING VAN HET AMBT VAN HOOGLERAAR IN  
DE DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN ADEMHALINGSSPIERDISFUNCTIE  
AAN DE FACULTEIT DER MEDISCHE WETENSCHAPPEN/UMC VAN DE  
KATHOLIEKE UNIVERSITEIT NIJMEGEN OP DONDERDAG 24 JANUARI 2002

DOOR

Dr. P.N.R. Dekhuijzen

©2002 P.N.R. Dekhuijzen, Nijmegen

**Uitgever:** Van Zuiden Communications B.V., Alphen aan den Rijn

ISBN 90-76906-31-9



**Mijnheer de Rector Magnificus,  
Zeer gewaardeerde toehoorders,**

Soms moet u zich haasten om op tijd ergens te zijn en daarbij ook nog een lange trap oplopen. Het kan zijn dat u zich dan wat kortademig voelt. Eenmaal bovengekomen bent u blij even te kunnen zitten en te ontspannen.

Dit gevoel van kortademigheid is een normale reactie die op zich niet onprettig aanvoelt. De mate waarin u hebt staan hijgen zegt alleen maar iets over uw lichamelijke conditie.

Heel anders wordt het als u een patiënt bent die lijdt aan het zgn. chronisch obstructief longlijden, met een Engelse afkorting COPD genoemd. Uw longfunctie is dan permanent verslechterd. Het gevolg hiervan is dat u veel eerder klachten van kortademigheid hebt bij inspanning. En als er sprake is van ernstig COPD, dan treedt kortademigheid op tijdens gewone dagelijkse activiteiten en soms zelfs al in rust.

Dit chronisch obstructief longlijden ofwel COPD omvat afwijkingen in grote en kleine luchtwegen en in het longweefsel (de zgn. chronische bronchitis en emfyseem). COPD wordt dus gekenmerkt door een chronisch verslechterde longfunctie, waarbij inhalatie van medicamenten slechts ten dele tot enige verbetering leidt. Dit in tegenstelling tot astma, waarbij de luchtwegen zich kunnen vernauwen, maar waarbij spontaan of met behulp van medicijnen de vernauwing weer verdwijnt.

In 95% van de gevallen wordt COPD veroorzaakt door roken. Het voorkomen van deze ernstige ziekte neemt sterk toe, mede omdat vrouwen in de loop van de jaren steeds meer zijn gaan roken. Geschat wordt dat in Nederland het aantal COPD-patiënten in 2010 met 35% zal zijn gestegen. Naar schatting zal COPD in 2020 wereldwijd de derde doodsoorzaak zijn, na hart- en vaatziekten en kanker.

Voor de ademhaling hebben we meer nodig dan alleen de longen. U kunt uitstekende longen hebben, maar als uw ademhalingsspieren hun werk niet doen, dan kunt u niet langer dan een minuut zo blijven zitten. Door het ritmisch contraheren van deze ademhalingsspieren bewerkstelligt u een onderdruk in de borstkas waardoor zuurstofrijke lucht naar binnen kan stromen. En omdat deze spieren weer ontspannen en de borstkas zijn rustpositie weer inneemt, verlaat koolzuurrijke lucht het lichaam. Zo'n negentig procent van die spierarbeid wordt verricht door het middenrif ofwel het diafragma. Deze ademhalingsspieren en in het bijzonder het diafragma, zijn uw hele leven lang actief aan het werk tijdens elke ademteug. Elke andere spier in uw lichaam, met uitzondering van de hartspier, wisselt inspanning af met kortere of langere periodes van ontspanning en rust.

U begrijpt: de ademhalingsspieren zijn een vitale spierpomp in het lichaam, in die zin dat ze essentieel zijn voor het leven. Als we het woord vitaal echter uitleggen als fit en in goede conditie, dan zijn er omstandigheden waaronder ze helemaal niet meer zo vitaal zijn, en bijdragen aan grote gezondheidsproblemen.

Aan de hand van de ziektegeschiedenis van een patiënt die lijdt aan het eerder genoemde COPD, zal ik proberen u duidelijk te maken wat er mis kan gaan met de ademhalingsspieren, hoe we daarachter kunnen komen en wat er aan gedaan kan worden.

## Ziektegeschiedenis

De heer Peters, 55 jaar, even actief sportend als rokend, hoest al jaren. Hij ervaart dat zelf echter niet als een probleem. De reden dat hij zich nu tot de huisarts wendt is het feit dat hij toch wat sneller dan enkele jaren geleden, kortademig is. Vooral zijn echtgenote merkt dit op als zij langs de kant staat te kijken naar het voetballen van het veteranenelftal waarin haar man

speelt. De heer Peters rookt al vanaf zijn 17<sup>e</sup> jaar zo'n 20 sigaretten per dag. Alert op het opsporen van chronische aandoeningen zoals hypertensie, diabetes mellitus en chronisch obstructieve longaandoeningen laat de huisarts de heer Peters een korte longfunctiecurve blazen. Er blijkt sprake te zijn van een forse uitademingsstoornis met een expiratoire eensecondewaarde van 61% van de voorspelde waarde, en met sterk afgenomen door-gankelijkheid van de kleine luchtwegen. De huisarts laat hem een lucht-wegverwijder inhaleren en de expiratoire eensecondewaarde stijgt naar 67%, maar de doorgankelijkheid van de kleine luchtwegen neemt nauwe-lijks toe. De heer Peters wordt geadviseerd het roken geheel te stoppen en regelmatig een luchtwegverwijderend medicament te inhaleren.

In de hierop volgende periode van ongeveer 10 jaar blijkt patiënt achteraf nog steeds door te roken. Zijn sportieve activiteiten nemen verder af, hetgeen hij deels aan zijn leeftijd wijt. Hij valt langzaam af, de eetlust vermindert en de hoestklachten nemen toe. Een trap oplopen kost hem steeds meer moeite en boven gekomen moet hij eerst op adem komen. De longarts stelt vast dat er intussen sprake is van ernstig COPD met tekenen van emfyseem, gezien bij het longfunctieonderzoek en op de thoraxfoto, en breidt de medicatie uit. Toch treden af en toe heftige aanvallen van kortademigheid op die dagen kunnen duren, een zgn. exacerbatie. Regelmatig krijgt patiënt een kuur antibiotica voorgeschreven, tezamen met een prednison-stootkuur. Door langdurig aandringen van de familie en de behandelend artsen stopt hij met roken. Ondanks dit beleid neemt de kortademigheid toch langzaam verder toe, nu al merkbaar bij gewone dagelijkse activiteiten zoals wassen en aankleden. Het zuurstofgehalte in rust neemt af. Hij valt verder af en merkt dat zijn spierkracht in armen en benen afneemt. Hij heeft het gevoel dat zijn inhalatiemedicijnen nauwelijks in zijn longen komen maar vooral in de keel blijven steken. Verder krijgt hij gemakkelijk dikke enkels en voeten, tekenen van zgn. rechts-decompensatio cordis. Patiënt krijgt extra zuurstof voorgeschreven. Een klinische opname waarbij intraveneuze en vernevelde medicijnen worden gegeven en fysiotherapie ter optimalisatie van de longfunctie, geeft slechts kortdurend enige verbetering. Longrevaliderende behandeling wordt overwogen.

## Wat er intussen met het diafragma gebeurt

Het diafragma krijgt gedurende de neerwaartse carrière van deze COPD-patiënt steeds meer te lijden onder de toenemende belasting. Enerzijds moet het tegen een toenemende weerstand in de luchtwegen opwerken, anderzijds moet dit vanwege de afbraak van longweefsel op een steeds hoger longvolume plaatsvinden. U kunt een idee krijgen van het onplezierige gevoel dat hierbij ontstaat door een liter lucht in te ademen. En vanaf dat niveau moet u nu steeds in- en uitademen. U zult bemerken dat u dat maar korte tijd zult volhouden. Gelukkig houdt een patiënt met COPD dat wel langere tijd vol, omdat deze toename van rustlongvolume of FRC waarop hij of zij ademt, slechts langzaam toeneemt.

We kunnen onderzoeken wat er in het diafragma gebeurt door aan onze thorax-longchirurgen Ab Hensens en Ad Verhagen te vragen een klein biopt te nemen van het diafragma van patiënten die in het Universitair Longcentrum Dekkerswald geopereerd worden vanwege een longtumor. In dat biopt kunnen wij de morfologische, biochemische en functionele kenmerken onderzoeken van het diafragma bij patiënten met en zonder COPD. Dergelijke biopten krijgen we ook via collega Frank van den Elshout in het Ziekenhuis Rijnstate te Arnhem en collega Frank Smeenk in het Catharina-ziekenhuis te Eindhoven. Dat onderzoek hebben we voorzien van het acroniem DRUM (Diaphragm Remodeling in hUMans).

Voordat we er dieper op ingaan, kunt u zich wel voorstellen dat er iets bijzonders aan de hand is met het diafragma van deze patiënten. Bij de beschrijving van de progressie van COPD bij de eerdergenoemde heer Peters kwam aan de orde dat er gewichtsverlies optreedt met atrofie en zwakte van arm- en beenspieren. De patiënt zal steeds minder kunnen doen, deels door kortademigheid, deels door de afname van spierkracht. Het gevolg is een vicieuze cirkel waarbij een afnemende activiteit van deze spieren te zien is. Echter, gelijktijdig met deze afname moet het diafragma steeds harder werken bij voortschrijdende COPD, dit vanwege de eerder genoemde toegenomen weerstand waartegen het moet werken. Dus een

afname van activiteit wat betreft de perifere skeletspieren, maar een toename van activiteit in het diafragma.

Eigenlijk ondergaat het diafragma bij voortschrijdende COPD een soort duurtraining. Kenmerkend voor duurtraining van een spier is dat er een verschuiving optreedt in de vezelsamenstelling van snelle naar trage spiervezels. Dat wil zeggen, richting trage (rode) spiervezels die een heel goed uithoudingsvermogen hebben maar minder snel kracht genereren, in tegenstelling tot snelle (witte) vezels die meer kracht ontwikkelen maar een minder goed uithoudingsvermogen hebben.

Dat lijkt op het eerste oog een gunstige aanpassing. Echter, het vermogen van het diafragma om kortdurend extra arbeid te verrichten neemt hierdoor af. Deze extra arbeid is bijvoorbeeld nodig tijdens de bovengenoemde exacerbatie waarbij de weerstand waartegen het diafragma moet werken, verder toeneemt.

Verder blijft er sprake van een chronisch (over)belaste spier, en andere tekenen van schade kunnen in een dergelijke spier optreden. Het onderzoek dat wij uitvoeren in het kader van het eerdergenoemde DRUM-project is gericht op het karakteriseren van deze veranderingen. Zo heeft collega Jeroen Verheul aangetoond dat er extra vorming optreedt van bepaalde vormen van collageen (bindweefsel) in het diafragma.

Daarnaast blijkt uit zijn onderzoek, uitgevoerd met hulp van Arie Oosterhof, dat de regenererende capaciteit van het diafragma lijkt af te nemen. In een spier bevinden zich rustende zgn. satellietcellen die zich kunnen ontwikkelen tot volwassen spiercellen als er een beschadiging van de spier is opgetreden. Er is inderdaad een flinke hoeveelheid van deze cellen in het humane diafragma aanwezig, maar er gaat iets mis met de uitrijping; ze groeien namelijk niet of minder goed uit tot rijpe en normaal functionerende spiercellen. We weten nog niet waarom die uitrijping naar normale spiercellen niet op de normale manier plaatsvindt. Samen met de onderzoeksgroep in Leuven wordt onderzocht of dit wordt veroorzaakt door

veranderingen in de zgn. groeifactoren in de spier die de groei van dergelijke cellen reguleren. De aanleiding om dit gedrag en aansturing van deze satellietcellen te bestuderen vormden waarnemingen in het diafragma van emfysemateuze hamsters. Over het belang van dergelijk proefdieronderzoek later meer.

Er zijn nog andere structurele veranderingen die in het diafragma optreden bij voortschrijdend emfyseem. De normale spierstructuur van het diafragma raakt verstoord, zoals blijkt uit het onderzoek van Verheul, uitgevoerd met hulp van Huib Croes, Theo Hafmans en Paul Jap. Met de lichtmicroscopie is te zien dat de spiercellen variëren in grootte, dat er enkele atrofisch lijken, en dat er meer extracellulaire matrix aanwezig lijkt te zijn. Als we dit onder de elektronenmicroscopie bezien, dan zijn de veranderingen nog indrukwekkender. De normale architectuur van de sarcomeren is op een aantal plaatsen verdwenen.

Bij voortschrijdende COPD treden in het diafragma ook biochemische veranderingen op die de contractiele eigenschappen ongunstig beïnvloeden. Oxidanten (of vrije zuurstofradicalen) zijn nodig voor een normale contractiele functie van de spier. Overproductie van oxidanten en/of een tekortschieten van de antioxidatieve afweer in de spier, resulteren in oxidatieve stress. Deze oxidatieve stress kan ontstaan in een chronisch overbelaste spier. Collega Leo Heunks uit onze groep heeft aangetoond dat oxidatieve stress ook optreedt in het diafragma van emfysemateuze hamsters.

Ook het stikstofoxide of NO speelt een rol bij de modulatie van contractiliteit van de spier. Tijdens vermoeiende contracties van een spier wordt extra NO geproduceerd. Hierdoor neemt de beschikbaarheid van calcium vanuit het sarcoplasmatisch reticulum af waardoor de functie van het contractiele apparaat verder vermindert. Deze laatste bevindingen van Leo Heunks zijn voortgekomen uit onze vruchtbare samenwerking met het laboratorium van collega Gary Sieck in de Mayo Clinic in Rochester, USA. Of bij onze patiënten voortschrijdende COPD ook oxidatieve stress veroorzaakt in het humane diafragma is onbekend maar wel waarschijnlijk.

Dit wordt nu onderzocht door collega Hanneke Wijnhoven uit onze groep, tezamen met Elly Oosterhof en Toin van Kuppevelt van de afdeling Biochemie alhier. Daarmee samenhangend wordt ook geprobeerd de vraag te beantwoorden of er veranderingen optreden in oxidatieve en glycolytische enzymactiviteiten en energesubstraten in het humane diafragma.

### Hoe dragen de bovengenoemde structurele en biochemische veranderingen in het diafragma bij aan het verlies van de contractiele functie?

Bij COPD, op het niveau van de spiercellen van het diafragma zelf, weten we dat nog niet. Het is mogelijk om uit de diafragmabiopten enkelvoudige vezels (zgn. single fibers) te isoleren en daarin de kracht te meten die een dergelijke vezel kan genereren. Dit onderzoek wordt nu door collega Coen Ottenheim uitgevoerd tezamen met Leo Ennen van het Centrale Dierenlaboratorium alhier. Dit onderzoek kan leiden tot verdere inzichten over de mate van verstoring van de diafragmafunctie op spiercelniveau bij COPD.

De functie van het diafragma wordt ook ongunstig beïnvloed door de veranderde ademmechanica. Bij patiënten met ernstig COPD treedt dynamische hyperinflatie op tijdens inspanning. Met andere woorden, de patiënten gaan op een steeds hoger niveau ademen, het diafragma komt daardoor steeds lager te staan en hierdoor neemt het drukgenererend vermogen verder af. Vroeger werd gedacht dat er vervolgens tijdens inspanning (en eventueel zelfs in rust) een afname zou optreden van de centrale aansturing vanuit de hersenstam. Hierdoor zou het diafragma als het ware enigszins gespaard worden voor het optreden van vermoeidheid. Het gevolg hiervan zou zijn een afname in ventilatie en dus een stijging in arterieel koolzuurgehalte. Echter, recent onderzoek uit Montreal laat zien dat de centrale aansturing juist toeneemt, ondanks het feit dat het diafragma zijn werk niet naar behoren kan uitvoeren. Dit zal zeer waarschijnlijk een bijdrage leveren aan het gevoel van kortademigheid dat bij deze patiënten tijdens inspanning optreedt.



Er zijn complicerende factoren tijdens de progressie van het ziektebeeld COPD die de structuur en functie van het diafragma nog verder nadelig kunnen beïnvloeden. Enkele voorbeelden hiervan zijn gewichtsverlies, lichamelijke inactiviteit, hypoxie en hypercapnie, het gebruik van corticosteroiden, en waarschijnlijk de aanwezigheid van systemische inflammatie en oxidatieve stress. Enkele facetten hiervan zal ik kort belichten.

Hypoxie, een te lage zuurstofconcentratie in het bloed, leidt tot structurele schade en afname van de contractiele functie van het diafragma. Collega Herwin Machiels heeft in het emfysemateuze hamstermodel aangetoond dat dit ook plaatsvindt als het diafragma van emfysemateuze hamsters wordt blootgesteld aan acute hypoxie. Dit model lijkt op de klinische situatie van COPD-patiënten die een acute exacerbatie doormaken met arteriële hypoxie. Onze Chinese collega, longarts Xiaoping Zhu onderzoekt in hoeverre vrije zuurstofradicalen en met name NO, hierbij een rol spelen.

Ook de effecten van corticosteroiden op spieren en de ademhalingsspieren in het bijzonder, zijn de laatste jaren verder onderzocht. Patiënten met COPD en een acute exacerbatie krijgen vaak en terecht een orale stootkuur prednison naast andere medicamenten, dit teneinde de toegenomen inflammatie in de long te bestrijden. Eén van de bekende bijwerkingen van steroiden is de steroid-geïnduceerde myopathie. Klassiek uit dit beeld zich klinisch vooral door zwakte van de spieren van de bovenarmen en bovenbenen. Vroeger werd aangenomen dat het diafragma beschermd werd tegen dit nadelige effect van steroiden door de continue activiteit van deze ademhalingsspier. Echter, proefdier- en klinisch onderzoek in Leuven en in onze groep door collega Roland van Balkom heeft aangetoond, dat ook de functie van het diafragma ongunstig wordt beïnvloed door orale steroiden zoals prednison, zelfs met lage doses. Daarnaast blijken stootkuren de structuur en functie van het diafragma nog ongunstiger te beïnvloeden dan continue behandeling met steroiden. Er zijn patiënten met COPD beschreven die vanwege persisterende benauwdheid de ene na de andere kuur prednison krijgen. Die kortademigheid kan dan ontstaan ten gevolge van verzwakte ademhalingsspieren, en elke nieuwe kuur prednison kan dit

effect verder verergeren. Nauwkeurig meten van longfunctie inclusief ademspierkracht moet dan duidelijk maken waar de kortademigheidsklachten vooral vandaan komen.

Er is nog een ander fenomeen dat in deze context de aandacht verdient, namelijk de immuunrespons op inspanning die bij iedereen optreedt. Elke flinke inspanning gaat gepaard met ultrastructurele schade aan de werkende spieren. Deze schade is fysiologisch en dient gerepareerd te worden. Het lichaam zendt daarom ontstekingscellen naar de betreffende spieren. Deze cellen zijn door hormonale invloeden extra geactiveerd, vormen extra veel vrije zuurstofradicalen en komen de schade in de spier herstellen. Deze reactie dient echter niet te worden overdreven, omdat anders bij elke inspanning de spieren alle tekenen van ontsteking zouden tonen, namelijk warm, rood en gezwollen.

Het lichaam probeert die extra productie van radicalen af te remmen. Dat verloopt via enkele van de zogenaamde stresshormonen, in deze context vooral adrenaline en noradrenaline. Deze hormonen stimuleren ventilatie en circulatie zodat het lichaam de vereiste inspanning naar behoren kan doen. Tegelijk remmen ze de productie van vrije radicalen door geactiveerde ontstekingscellen iets af. Dat betekent overigens dat u, na een echt flinke inspanning gedurende een aantal uren, een iets verminderde afweer hebt en dus verhoogd gevoelig bent voor een infectie met virussen en bacteriën.

Nogmaals, dit is een fysiologische keten van gebeurtenissen. Collega Marjolein van de Pol en aanstaand collega Gerco Lokate toonden recent aan dat er veranderingen in deze keten van reacties lijken op te treden bij patiënten met COPD. Hoe zit dat?

COPD-patiënten kunnen veel minder presteren bij een maximale inspanningstest dan gezonde personen van dezelfde leeftijd. Toch wordt een even hoog of zelfs hoger aantal ontstekingscellen gerekruteerd tijdens en na deze inspanning. En, dezelfde mate van oxidatieve stress wordt bij deze patiënten gemeten na maximale inspanning als bij gezonde personen wordt gemeten die bijvoorbeeld een halve marathon hebben gelopen. Maar de toename van stresshormonen is veel lager dan die bij gezonde personen.

De voorliggende vragen zijn nu: waarom komen er bij patiënten met COPD minder stresshormonen vrij in de circulatie? Heeft dat te maken met bepaalde medicatie zoals  $\beta_2$ -sympaticomimetica of met systemische inflammatie in rust die verder toeneemt tijdens inspanning? Welk effect heeft een tekort aan afremming van productie van vrije radicalen op de werkende spieren? En heeft een verlaagde productie van stresshormonen andere metabole effecten zoals het vrijmaken van allerlei energiestructuren die men nodig heeft tijdens inspanning?

Samen met collega Fred Sweep van het Endocrinologisch Laboratorium alhier en met collega Jos van der Meer en collegae van de afdeling Algemene Interne Geneeskunde wordt de immunologische reactie tijdens inspanning bij patiënten met COPD gekarakteriseerd, en de gevolgen hiervan op de werkende spieren en op energiestructuren.

### Wat te doen als het diafragma niet meer zo 'vitaal' is?

Als er sprake is van verzwakte ademspieren bij COPD-patiënten, wat is daaraan dan te doen? Ik zal mogelijke opties ten aanzien van training en medicamenteuze behandeling met u bespreken.

Wat betreft training, ook dit is een behandelingsoptie voor patiënten met ernstig COPD en zwakte van de ademhalingsspieren. Algemene lichamelijke training zal de ventilatie verhogen en daarmee de arbeid die door het diafragma verricht moet worden. Ook kan gerichte training van de ademhalingsspieren waarbij een extra belasting voor het diafragma bij het inademen wordt gegeven, worden overwogen. Een dergelijke training heeft natuurlijk vooral zin bij die patiënten bij wie is aangetoond dat er inderdaad zwakte is van het diafragma en dat deze zwakte bijdraagt aan het afgenomen prestatievermogen.

We weten nog niet zeker wat het beste trainingsregime is bij dergelijke patiënten. Moet het accent liggen op krachttraining of juist meer op duurtraining of op een combinatie van beide?

Voor krachttraining van de ademhalingsspieren is veel te zeggen omdat juist het maximaal krachtgenererend vermogen van deze spieren is afgenomen. Duurtraining is eigenlijk iets waaraan het diafragma al continu blootgesteld is, maar misschien moet dat op een hoger en intenser niveau worden opgelegd. Hoe dan ook, er moet ook bij deze vorm van training worden nagedacht over de duur en intensiteit van de trainingsprikkel. Er is wel eens geopperd dat inhaleren van medicamenten uit een toedieningsvorm met een hoge interne weerstand, al een trainingsprikkel op zich is voor het diafragma. Echter, enkele malen per dag inhaleren uit dergelijke toedieningsvormen is qua inspanning veel te weinig om een fysiologische trainingsprikkel te kunnen vormen voor het diafragma.

Een deskundige en uitgebreide meting van de inspanningstolerantie en van de inspanningslimiterende factoren kan bij uitstek in een daartoe gespecialiseerd centrum plaatsvinden, zoals in het Universitair Longcentrum Dekkerswald. Een op de individuele patiënt aangepast longrevalidatieprogramma dient dan componenten te bevatten om de limitaties van de betreffende patiënt zoveel mogelijk te bestrijden.

Een klinisch interessante optie is behandeling met anabole steroïden. U weet dat deze medicamenten vaak worden gebruikt door topsporters teneinde de maximale prestatie te verbeteren. Deze medicamenten komen negatief in de publiciteit door de bijwerkingen die optreden als ze in grote hoeveelheden worden ingenomen. Bekende bijwerkingen zijn leverfunctiestoornissen, verandering in beharing en hartritmestoornissen. Veel onderzoek in een wetenschappelijk verantwoorde vorm, namelijk dubbelblind en placebo-gecontroleerd, is er niet.

In een proefdiermodel heeft collega Van Balkom aangetoond dat lage doses anabole steroïden de negatieve effecten van corticosteroïden zoals prednison, tegengaan. Soortgelijke waarnemingen werden beschreven door onze collega Erik van der Heijden. Hij vond dat clenbuterol, ook een bekend anabool steroïd, de structurele en functionele veranderingen in het diafragma van emfysemateuze hamsters voor een groot deel teniet deed.

Ook het elektronenmicroscopisch onderzoek van collega Jeroen Verheul laat zien dat een deel van de schade in het diafragma ten gevolge van progressief COPD wordt voorkomen of hersteld door anabole steroïden. Recent onderzoek door de Maastrichtse groep toonde aan dat lage doses anabole steroïden in ieder geval perifere spierkracht verbeteren bij een aantal patiënten met COPD. Naar mijn mening kan gepast gebruik van anabole steroïden in de toekomst een plaats krijgen in de behandeling van COPD-patiënten met ernstige spierzwakte, mits deskundig toegediend en ingebed in een kader van bijvoeding en training.

Het basale onderzoek dat wij verrichten tot op het niveau van de spiercel van het diafragma in het proefdiermodel en bij de patiënt met COPD, is erop gericht na te gaan in hoeverre er een rationale is voor systemische antioxidatieve en/of systemische anti-inflammatoire medicamenteuze therapie. Hier is gepast gebruik van proefdiereperimenten van groot belang om latere interventies bij patiënten te onderbouwen dan wel te verwerpen. Gepast wil hier zeggen, deskundig, goed onderbouwd en leidend tot inzichten die de patiënt uiteindelijk ten goede komen en die niet op een andere wijze tot stand kunnen komen. De beoordeling door de Dierexperimentencommissie van de KU Nijmegen en de expertise van de medewerkers van het Centraal Dierenlaboratorium in Nijmegen staan hiervoor garant.

Eén praktische consequentie bij de medicamenteuze behandeling van COPD-patiënten wil ik graag noemen. Naarmate de ademhalingsspieren zwakker zijn, wordt het moeilijker voor deze patiënten om inhalatiemedicijnen binnen te krijgen, in voldoende mate én op de goede plaats. Bij het voorschrijven van inhalatiemedicamenten dient men dus te zorgen voor die toedieningsvormen waardoor het medicament gemakkelijk en in voldoende kleine deeltjes binnenkomt. Daarom is het gewenst om patiënten met ernstig COPD die poederinhalatoren gebruiken, ten minste gedurende een aantal weken hun medicamenten te laten inhaleren via dosis-aërosol met voorzetkamer. Mijn ervaring is dat veel patiënten daarna verkiezen hiermee door te gaan.

Dames en heren, ik hoop u duidelijk te hebben gemaakt dat disfunctie van de ademhalingsspieren een belangrijke bijdrage levert aan de klachten en beperkte inspanningstolerantie van patiënten met COPD.

Voortschrijdend inzicht in de ontstaanswijze van disfunctie van deze vitale spierpomp dient te leiden tot gerichte en goed onderbouwde interventies die onze patiënten ten goede komen. Onze onderzoeksgroep zal proberen daar via de beschreven routes een belangrijke steen aan bij te dragen.

## Dankwoord

Graag wil ik tot slot enige woorden van dank uitspreken.

**Leden van het Stichtingsbestuur, Leden van het College van Bestuur van de Katholieke Universiteit Nijmegen, Leden van het Bestuur van het UMC St. Radboud,**

Ik dank U voor het in mij gestelde vertrouwen door mij als hoogleraar aan deze Universiteit te benoemen. Ik beschouw dit als een erkenning van het werk dat onze diafragmagroep de laatste jaren tot stand heeft gebracht, en als een grote stimulans om dit werk voort te zetten en ten goede te laten komen aan de patiënten. In mijn dank wil ik ook de leden van de Benoemingsadviescommissie betrekken.

**Hooggeleerde C.L.A. van Herwaarden, beste Kees,**

Allereerst wil ik jou danken voor je belangrijke bijdrage aan mijn loopbaan. Je bood me in 1987 de gelegenheid om naar Nijmegen te komen en te starten met promotieonderzoek. Enthousiast ondersteunde je mijn plan om elders aanvullende wetenschappelijke ervaring op te doen, namelijk in Leuven. Vervolgens gaf je mij de ruimte om een eigen onderzoekslijn op te zetten en deze uit te bouwen. Dit alles op een afdeling die onder jouw leiding in 20 jaar uitgroeide van twee afzonderlijke groepen met verschillende culturen en ambities tot een vakgroep die er qua omvang en invulling van

topreferente functies mag zijn. Velen in deze zaal kennen je bijzondere eigenschappen en vaardigheden. Ik beschouw het als een groot voorrecht om met jou te kunnen samenwerken en daar het mijne van te mogen leren.

**Hooggeleerde H.Th.M. Folgering, beste Hans,**

In 1987 begon ik onder begeleiding van jou en Kees met mijn promotie-onderzoek naar de effecten van training van de ademhalingspijpen bij patiënten met COPD. Dit verliep vlot, mede vanwege het feit dat jij al ver voor mijn komst bezig was methoden te ontwikkelen om de activiteit van het diafragma bij deze patiënten elektromyografisch te meten. Dank voor je wijze lessen bij mijn eerste schreden op het wetenschappelijke pad.

**Hooggeleerde M.L.A. Decramer, beste Marc,**

Jij bent voor mij van grote betekenis geweest in mijn verdere wetenschappelijke ontwikkeling. In het jaar op jouw afdeling aan de Katholieke Universiteit te Leuven heb ik veel geleerd over de basale fysiologie en pathologie in een diermodel van steroid-geïnduceerde myopathie van het diafragma. We hebben dit op mooie plaatsen gepubliceerd, mede door het voortreffelijke teamwork met de histologische kennis van je echtgenote Vera, en de inzichten en vaardigheden van Ghislaine Gayan-Ramirez en Nancy Buts. Dank voor alles!

**Hooggeleerde G.C. Sieck, beste Gary,**

Wij wisselden veelvuldig van gedachten over het diafragma-onderzoek. Al onze Nijmeegse diafragma-onderzoekers hebben een wetenschappelijke stage van drie tot vier maanden kunnen doorbrengen op jouw onderzoeksafdeling in de Mayo Clinic te Rochester, Minnesota. Telkens kwamen onze onderzoekers opgetogen terug met nieuwe kennis en vaardigheden, waarmee wij ons voordeel konden doen bij de verdere ontwikkeling van ons laboratorium. Dit resulteerde mede in een serie artikelen in de *Journal of Applied Physiology*. Ik dank je voor deze vruchtbare samenwerking en hoop deze in de toekomst verder te kunnen intensiveren.

**Zeergeleerde J.P.M. Wagenaar, beste Jan,**

Jij bood mij de gelegenheid om in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam de opleiding tot longarts te volgen. Aldaar kwam de psycholoog Ad Kaptein langs met een onderzoeksvoorstel over de relatie tussen prestatievermogen en welbevinden bij patiënten met COPD. Dit onderzoek kon voortvarend worden uitgevoerd en vormde voor mij de aanleiding de rol van het diafragma in de beperkte inspanningstolerantie van patiënten verder te bestuderen. Dank voor de genoten opleiding en voor deze ruimte op het onderzoeksveld.

**Zeergeleerde collegae longartsen, longartsen in opleiding en onderzoekers,**

Met ons allen hebben wij een belangrijke taak op het gebied van kennis-overdracht door onderwijs, van de kennisontwikkeling door wetenschappelijk onderzoek, en van de toepassing van deze kennis bij de behandeling van onze patiënten, zoals dat in het Strategisch Beleidsplan van het UMC St. Radboud kernachtig is verwoord. Ik dank jullie voor de ruimte die ik krijg om op het onderzoeksgebied hieraan een steentje bij te mogen dragen, en ik dank de eerder genoemde onderzoekers voor hun voortreffelijke werk.

**Nederlands Astma Fonds en andere subsidieverstrekken,**

Ik dank het Nederlands Astma Fonds voor de financiële steun die wij in de afgelopen jaren mochten ontvangen voor verschillende wetenschappelijke projecten. Ook is ons diafragma-onderzoek financieel mede mogelijk gemaakt door verschillende farmaceutische bedrijven, waarvoor ik graag mijn dank wil uitspreken.

**Lieve Pauline, Daniel en Sander,**

Deze naïeve vader dacht, toen hij jullie vertelde dat we in Nijmegen zouden blijven, dat hij massaal geknuffeld zou worden. Echter, niets daarvan. Jullie renden als één man naar de telefoon om jullie vrienden en vriendinnen op de hoogte te brengen van het goede nieuws. Deze leerstoel is voor jullie terecht bijzaak, veel belangrijker vinden jullie dat ik moet proberen ook eens thuis te zijn als Ajax niet op TV is. Ik zal mijn best doen.

**Lieve Bep,**

Jij creëert een fantastische thuisbasis voor ons allemaal. Dank voor al je liefdevolle steun.

Ik heb gezegd.